

ПРИМЕНЕНИЕ БИСФОСФОНАТОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.В. Шевцова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Обзор посвящен использованию бисфосфонатов у пациентов с различными заболеваниями костной системы. Рассматриваются возможности применения данных лекарственных средств у взрослых и в педиатрической практике, показания к применению и особенности их дозирования с точки зрения доказательной медицины.

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеопороз, болезнь Педжета, множественная миелома, остеокласты, дети, несовершенный остеогенез.

Бисфосфонаты (БФ) известны химикам с XIX столетия. Их использовали в машиностроении для предупреждения коррозии, в текстильной и нефтяной промышленности, в роли удобрений и чистящих средств. Интерес к лекарственным средствам (ЛС) группы бисфосфонатов (БФ) возник около 25 лет назад в связи с поисками фармакологических средств для лечения остеопении [1].

ЛС группы БФ в настоящее время нашли применение у взрослых и в педиатрической практике. Признана ведущая роль использования их в профилактике и лечении остеопороза, в частности, его осложнений (переломы позвонков, шейки бедра и др.), в медикаментозном лечении заболеваний костно-мышечной системы с аномальной резорбцией костной ткани. И хотя эти лекарственные средства не оказывают прямого лечебного воздействия в виде блокирования упомянутых процессов, они эффективны для купирования в этих условиях болей, уменьшения использования анальгетиков, поддержания активности пациента и увеличения качества его жизни [2].

Важное значение лечение БФ имеет при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе (на фоне ревматоидного артрита, бронхиальной астмы и др.), который вызван лекарственно обусловленной гибелью остеокластов и замедлением формирования костного матрикса. В 2008 году для применения при остеопорозе FDA одобрила алендронат и ризедронат [1, 2]. Использование бисфосфонатов при болезни Педжета направлено на подавление процессов избыточного разрастания скелета и ломкости костной ткани, различных деформаций, болевого синдрома, артритов и вторичных переломов. В настоящее время FDA одобрены для применения в этом случае этидронат, памидронат, алендронат, тилудронат, ризедронат. Эффективность алендроновой кислоты для предупреждения вторичных переломов была доказана еще 15 лет назад [3, 4, 6].

Использование БФ при метастатических формах мелкоклеточного рака легких, щитовидной железы, толстой и прямой кишки в настоящее время изучается. Помимо уменьшения болевого синдрома при этих

заболеваниях, бисфосфонаты помогают решить задачу профилактики вторичных переломов, устранения синдрома гиперкальциемии. На сегодняшний день FDA одобрила для применения в онкологии золедроновую кислоту и памидронат [1].

Основным механизмом действия БФ является нарушение резорбции кости остеокластами. На сегодня, все препараты данной группы являются химически сходными – это аналоги естественного пирофосфата, однако механизмы действия у разных групп представлены по-разному за счет содержания в молекуле азотного остатка. БФ поглощаются остеокластами, которые после этого существенно замедляют свою деятельность, что замедляет процесс разрушения кости [4].

По химическому строению БФ подразделяют на две группы с учетом содержания в молекуле азотного остатка (таблица 1). При этом аминокислотные бисфосфонаты (АБФ) обладают более выраженным эффектом, чем «простые» БФ. Это обусловлено тем, что они не усваиваются остеокластами и, таким образом, ингибируют пути обмена мевалоната, блокируя фермент фамезил-дифосфат синтетазу, который разрушает специфический белок, что приводит к накоплению аномалий в остеокластах, ускоряет их апоптоз и приводит к снижению эффекта резорбции кости. Антирезорбтивное действие разных АБФ возрастает именно в зависимости от способности воздействовать на этот ферментный путь [1, 3].

БФ преимущественно поглощаются остеокластами в участках активной перестройки кости, в связи с чем эту группу препаратов можно рассматривать как селективные ЛС [5].

С учетом различий в строении, БФ имеют свои особенности применения при различных патологических состояниях, связанных с остеопенией.

Так, памидронат используется для лечения остеопороза, достоверно увеличивает плотность кости, имеет установленную значимую активность при костных метастазах [9].

В нескольких рандомизированных контролируемых клинических испытаниях была показана способность перорально используемого алендроната увеличивать

Таблица 1. Бисфосфонаты, используемые в клинической практике у взрослых.

Международное непатентованное наименование	Относительная активность	Дозы и режим дозирования (остеопороз)
Простые бисфосфонаты		
Этидронат	1	по 400 мг ежедневно 2 недели каждые 3 мес.
Тилудронат	10	40 мг в день
Клодронат	10	-
Аминобисфосфонаты		
Памидронат	100	30–80 мг каждые 4 мес.
Алендронат	1000	10 мг в день или 70 мг еженедельно
Ибандронат	1000	2,5 мг в день или 150 мг ежемесячно
Ризедронат	2000	5 мг в день или 35 мг еженедельно
Золедроновая кислота	10 000	5 мг в год

плотность костей и уменьшать риск переломов в условиях остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, доказана его эффективность при остеопорозе у мужчин, глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе и в профилактике остеопороза у женщин [4, 6, 9]. Ежедневный прием (10 мг) оказался эквивалентен по результативности и частоте неблагоприятных реакций еженедельному (70 мг 1 раз в неделю). Требуемая продолжительность лечения алендронатом, как и некоторыми другими аминобисфосфонатами, в настоящее время еще изучается. *Bone et al.* продемонстрировали повышение плотности позвонков при лечении алендронатом на протяжении 10 лет. Вместе с тем плотность шейки бедра росла первые 3 года, а затем оставалась устойчивой [1]. В масштабном исследовании FLEX для женщин в постменопаузальном возрасте определяли влияние перерывов в приеме алендроната на плотность кости. После 5 лет терапии препаратом их рандомизировали в отношении плацебо и продолжения лечения алендронатом. Через 3 и 5 лет приема плацебо не определялась разница между группами в частоте всех переломов. Однако именно переломы позвонков были на 50 % ниже в группе, продолжавшей прием алендроната. Эти данные свидетельствуют, что пациенты могут прекращать прием алендроната уже через 5 лет терапии [1].

Ибандронат одобрен для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза [7]. Трехлетнее рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование с участием 2946 женщин 55 лет и старше (средний возраст 69 (55–80) лет с остеопенией в шейке бедренной кости (средний Т-критерий в шейке бедра – 2,0) изучало эффективность различного режима приема препарата (ежедневно 2,5 мг, 20 мг через день, 12 доз каждые 3 месяца и др.). Было продемонстрировано увеличение плотности поясничных позвонков, снижение маркеров обмена костной ткани и уменьшение частоты переломов [7].

Несколько контролируемых исследований показали, что ризедронат достоверно увеличивает плотность кости и предотвращает переломы шейки бедра и позвоночника в постменопаузальном периоде у женщин. *Mellstrom et al.* продемонстрировали, что через 6–7 лет лечения препаратом плотность поясничных позвонков

продолжает увеличиваться, и частота переломов при остеопорозе остается стабильной [28].

Золедроновая кислота является сейчас наиболее мощным из доступных бисфосфонатов. Она одобрена FDA для лечения синдрома гиперкальцемии при злокачественных новообразованиях, множественной миеломы, метастазов опухолей в кости, в терапии постменопаузального остеопороза. В трехлетнем исследовании эффективности золедроновой кислоты в терапии постменопаузального остеопороза первичной целью было доказать снижение риска переломов бедренной кости. Для этого в исследование было включено 7 765 женщин старше 65 лет (средний возраст 73 (65–89) лет), с остеопорозом в бедренной кости по данным остеоденситометрии (Т-критерий в шейке бедра $\leq -2,5$), было продемонстрировано уменьшение риска переломов шейки бедра по сравнению с плацебо за первый год более, чем вдвое (с 3,7 % до 1,5 %), а за второй и третий – более, чем втрое (соответственно, с 7,7 % до 2,2 % и с 12,8 % до 3,8 %). Использовалось однократное введение 5 мг препарата на 1 год [8].

В годичном исследовании 351 женщины в постменопаузальном периоде золедроновая кислота в сравнении с плацебо увеличивала плотность поясничных позвонков на 4,3–5,1 % и шейки бедра – на 3,1–3,5 %. Пять режимов применения препарата на год (4 мг однократно, 2 мг дважды, а также 1, 0,5 и 0,25 мг четырежды) давали идентичные результаты. Маркеры костного обмена оставались за время наблюдения сниженными до нормы [1].

Среди исследованных в клинических испытаниях за последние годы бисфосфонатов золедроновая кислота показала наилучшую эффективность в комплексном лечении ряда распространенных вариантов злокачественных опухолей, в связи с чем FDA одобрила ее для применения в онкологии. Потенциальная способность бисфосфонатов предотвращать или замедлять развитие множественной миеломы и костных метастазов солидных опухолей в настоящее время также активно исследуется на различных моделях.

В исследовании ABCSG-12 с медианой периода отдаленного изучения результатов 48 мес., противоопухолевая активность золедроновой кислоты наблюдалась как в костной ткани, так и за ее пределами [27].

У больных, получавших золедроновую кислоту дополнительно к стандартной эндокринной терапии, отмечали меньше рецидивов практически во всех областях, включая метастазы во внутренние органы и локально-региональные рецидивы, чем у больных, которые ее не получали. Данные результаты сохранялись на протяжении 62 мес, по истечении периода врачебного наблюдения (через 84 мес.) всей популяции, принявшей участие в исследовании, положительные эффекты в виде уменьшения случаев рецидивов, летального исхода без рецидивов или вновь обнаруженный первичный рак в течение более 3 лет после завершения лечения (HR для случаев ВБП 0,71; 95 % CI 0,55-0,92; $p=0,011$) позволили сделать вывод об устойчивом положительном эффекте назначения золедроновой кислоты в дополнение к эндокринной терапии [27].

Применение БФ в педиатрии остается не до конца изученным, их безопасность и эффективность у детей не подтверждены с позиций доказательной медицины [15, 16, 18]. Поэтому бисфосфонаты применяются при подтвержденном диагнозе, при отсутствии эффекта от немедикаментозного лечения и более изученных у детей лекарственных средств (кальций, витамин Д и его активные метаболиты, кальцитонин), причем в условиях специализированного центра под контролем специалиста в области детского остеопороза в соответствии с программой управления рисками и контролируемого доступа к терапии [14, 21, 23]. Тем не менее, их применение у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами остеопороза подтверждает, что польза выше риска побочных эффектов, а безопасность у детей сопоставима с таковой у взрослых [14, 19, 21]. С учетом отсутствия эффективной альтернативы в лечении тяжелой патологии (несовершенный остеогенез, остеопороз при ревмопатологии и др.), данные препараты все чаще используются на сегодняшний день [12]. Совершенствуется опыт назначения детям большинства бисфосфонатов, включая парентеральные формы памидроната, золедроната, ибандроната и пероральные – алендроната и ризедроната [13, 18].

Условно определены три основных группы показаний к назначению бисфосфонатов у детей:

1. Заболевания и ятрогенные воздействия, сопровождающиеся остеопорозом (несовершенный остеогенез, ревмопатология, стероидный остеопороз и др.);
2. Заболевания, ассоциированные с гиперкальциемией (иммобилизация, онкологические заболевания, гиперпаратироз и др.);
3. Заболевания, сопровождающиеся кальцификацией мягких тканей (дерматомиозит и др.) [11, 17].

Бисфосфонаты показаны детям при среднетяжелых и тяжелых формах остеопороза [13]. В качестве возможных критериев тяжести остеопороза в настоящее время предложены следующие: наличие и выраженность болевого синдрома, количество, частота, локализация переломов, наличие и выраженность костных деформаций, степень снижения костной массы и плотности, выраженность нарушений костного метаболизма, степень нарушения качества жизни и др. [21, 23]. Спорно применение бисфосфонатов при нетяжелых формах

остеопороза с редкими переломами (например, легкие формы несовершенного остеогенеза), при спонтанно излечивающихся формах первичного остеопороза у детей [14, 21, 23]. Обоснованность профилактического применения бисфосфонатов у детей с высоким риском остеопороза также неоднозначна – это низкая костная масса и плотность на фоне тяжелого заболевания или его лечения (например, длительной стероидной терапии) в отсутствие переломов, либо возникновение переломов при нормальной костной плотности (может отмечаться при ряде заболеваний, например, лейкемии) [18, 20, 22, 23].

Введение внутривенных форм бисфосфонатов детям осуществляется стационарно под наблюдением или после консультации специалиста. Лечение пероральными формами возможно в амбулаторных условиях под контролем специалиста при условии наблюдения ребенка. Предпочтительно начинать его в условиях стационара с переходом на амбулаторный прием при хорошей переносимости. Памидроновая кислота наиболее изученная и широко применяется у детей. Циклический режим введения препарата был разработан Glorieux D.I. Памидроновая кислота вводится внутривенно, в течение 3-х последовательных дней, с интервалом 1 раз от 2-х до 4-х месяцев в зависимости от возраста ребенка. В стандартном протоколе указана годовая доза препарата, которая должна составлять 9 мг на кг массы тела ребенка. Костная масса и плотность костной ткани обычно значительно повышается в течение нескольких месяцев от начала терапии, однако самые заметные изменения (повышение плотности костной ткани, снижение частоты переломов) наблюдаются в первые 2 года от начала терапии. Рентгенологически, циклы памидроната оставляют плотные склеротические полосы на метафизах длинных трубчатых костей [24].

Яхяева Г. Т. предложила лечение бисфосфонатами у детей с несовершенным остеогенезом [25]. В группе ($n=23$) детей, которые получали терапию памидроновой кислотой, в среднем наблюдалось 4,0 [3,0; 6,0] перелома костей в год, в течение 12 месяцев циклических введений памидроновой кислоты сократилось до 0 [0; 1,0] ($p < 0,001$) в год, эффективность терапии также наблюдалась и последующие 24 месяца терапии ($p < 0,05$). Минеральная плотность костной ткани в поясничной области на момент начала исследования была снижена до степени остеопороза, на 1-м году терапии улучшились показатели МПК SDS Zscore (L2-L4). На 2-м году наблюдения отмечено повышение показателя МПК SDS Z-score (L2-L4).

У растущих пациентов с несовершенным остеогенезом отмена терапии бисфосфонатами приводит к снижению плотности костной ткани в области метафизов, на границах между участками костной ткани, подвергшимися лечению бисфосфонатами и участками новой костной ткани, образовавшейся после окончания лечения, данные участки могут стать зонами риска переломов костей.

С наступлением пубертатного периода наблюдается снижение темпов роста, снижение костного ремоде-

лирования. У многих пациентов к пубертатному периоду число переломов костей снижается, а у некоторых развитие переломов и вовсе прекращается, в связи с чем многие врачи рекомендуют проводить терапию бисфосфонатами до момента закрытия зон роста [25].

В настоящее время во всем мире нет единых мнений о сроках прекращения терапии бисфосфонатами у таких детей. В данной работе у 4-х детей провели отмену терапии в пубертатном периоде, учитывая данные различных публикаций [25]. У 5 пациентов, получающих памидронат, период наблюдения составил 36 месяцев. В связи с отсутствием новых переломов костей в течение 24 месяцев, а также учитывая нормальные показатели МПК, была снижена доза препарата до профилактической (1/3 терапевтической) – 3 мг/кг/год. Лечение не прекращено, так как дети находились в препубертатном периоде, продолжали расти. Осуществлен переход от активной терапевтической дозы препарата на профилактическую низко-дозовую схему введения.

В начале исследования было получено значительное сокращение числа переломов от $1,5 \pm 1,1$ в год до $0,7 \pm 0,7$ переломов / год активного лечения, с сохранением достигнутого и в период поддерживающей терапии [25].

Полученные результаты позволяют утверждать, что циклическое введение памидроновой кислоты значительно уменьшает количество переломов костей, а также улучшает минеральную плотность костной ткани у детей. Отмена препарата до наступления пубертатного периода чревата возобновлением переломов костей. Сохранение профилактической (1/2-1/3 от терапевтической) дозы на фоне нормальных показателей минеральной плотности костной ткани и отсутствия новых переломов костей, до наступления подросткового периода, а именно до закрытия зон роста, помогает сохранить достигнутые результаты терапии [25].

Различия в частоте введения памидроновой кислоты в зависимости от возраста детей связаны с разной скоростью костного ремоделирования: у младших детей она выше, чем у старших (таблица 2). Необходимость половинного уменьшения дозы ЛС при первой инфузии обусловлена оценкой переносимости, максимальной вероятностью ряда побочных эффектов при первом введении, стремлением к минимизации риска побочных эффектов [26].

Особенности дозирования памидроновой кислоты у детей до 2-х лет связаны с отмеченными в этой воз-

растной категории случаями развития респираторных нарушений (бронхоспазм и др., обычно – на второй день первого цикла) в процессе лечения. У детей этого возраста, исходно имеющих острые респираторные нарушения, избегают лечения памидроновой кислоты до их ликвидации. При необходимости проведения лечения детям до 2-х лет, имеющим такие нарушения на момент начала лечения, в течение всех 3-х дней первого цикла лечения рассчитывается единая уменьшенная доза – 0,125 мг/кг/сут. При втором цикле лечения доза составляет половину от обычной: в первый день – 0,125 мг/кг/сут, во второй и третий дни – 0,25 мг/кг/сут. При последующих циклах применяется расчет полной дозы (как указано в таб. 2). При наличии респираторных нарушений у детей до 2-х лет в анамнезе, при первом цикле введения памидроновой кислоты ее доза на 1 инфузию рассчитывается: в первый день – 0,125 мг/кг/сут, во второй и третий дни первого цикла – 0,25 мг/кг/сут, в последующие циклы – полная доза [26].

В лечении детей с несовершенным остеогенезом в качестве альтернативы памидроновой кислоты применяются также ЛС на основе золедроновой кислоты, требующие меньшей длительности инфузии и кратности введения (таблица 3).

В качестве инфузионной среды используется физиологический раствор NaCl. Для разведения и инфузии БФ запрещено использовать кальцийсодержащие растворы (например, раствор Рингера).

Перед началом инфузии показан контроль и обеспечение адекватной гидратации пациента. Применение парентеральных форм БФ при наличии дегидратации увеличивает риск развития побочных эффектов со стороны почек. Следует ограничить применение ЛС с потенциальным нефротоксичным эффектом и диуретиков [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, БФ являются высокоэффективными препаратами для лечения заболеваний костно-мышечной системы с аномальной резорбцией костной ткани у взрослых и детей, что было доказано как в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, так и в мета-анализе, объединившем основные РКИ различных БФ [10]. Вместе с тем, для врача и пациента очень важно оценивать пользу от лечения и разумно реагировать на недоказанные предположения и гипотезы.

Таблица 2. Дозирование памидроновой кислоты у детей

Возраст ребенка	Доза ЛС	Частота введения
Младше 2 лет	По 0,5 мг/кг/сут, три последующих дня, в виде однократной инфузии в течение 4 часов	Каждые 2 месяца
2-3 года	По 0,75 мг/кг/сут, три последующих дня, в виде однократной инфузии в течение 4 часов	Каждые 3 месяца
Старше 3 лет	По 1 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут), три последующих дня, в виде однократной инфузии в течение 4 часов	Каждые 4 месяца

Во время первой инфузии первого цикла лечения памидроновая кислота назначается в половинной дозе.

Таблица 3. Дозирование золедроновой кислоты у детей

Возраст ребенка	Доза ЛС	Частота введения
1-3 года	По 0,025 мг\кг, разводится в 50 мл 0,9% раствора NaCl и вводится в виде однократной инфузии в течение 30-45 минут	Каждые 3 месяца
Старше 3 лет	По 0,05 мг\кг, разводится в 50 мл 0,9% раствора NaCl и вводится в виде однократной инфузии в течение 30-45 минут	Каждые 4 месяца

ЛИТЕРАТУРА

- Мороз, В. А. Григорьева, С. П. Бисфосфонаты в современной клинической практике // <http://www.provisor.com.ua>
- Аметов, А. С. Доскина, Е. В. Бисфосфонаты – «золотой стандарт» в лечении остеопороза // РМЖ. – 2011, №27. – С. 1700
- Михайлов, Е.Е. и соавт. Эпидемиологическая характеристика переломов костей конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Остеопороз и остеопатия. – 1998, №2. – С. 2–6.
- Михайлов, Е.Е. Мылов, Н.М. Частота новых случаев переломов позвонков в популяционной выборке лиц в возрасте 50 лет и старше. Тезисы Российского конгресса по остеопорозу. – Ярославль: Литера, 2003.
- Enjuanes A. Ruiz-Gaspa S. Peris P. et al. The effect of the alendronate on OPG/RANKL system in differentiated primary human osteoblasts // *Endocrinology*. – 2010, №37. – P.180–186.
- Белая Ж.Е., Рожинская, Л.Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность // «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология» «Остеопороз», – 2010, http://www.umedp.ru/articles/bisfosfonaty_mify_i_realnost.html
- Chesnut CH. Skag A. Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *J. Bone and Mineral Research*. – 2004. Vol. 19. – P. 1241–1249.
- Black D M. Delmas P D. Eastell R. et.al. Once-Yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *New England J. Medicine*. – 2007, Vol. 356. – P. 1809–1822.
- Biswas PN. Wilton LW. Shakir SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England // *J. Osteoporosis International*. – 2003, Vol. 14. – P. 507–514.
- Wilkes MM. Navickis RJ. Chan WW. Lewiecki EM. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials // *J. Osteoporosis International*. – 2010, Vol. 21. – P. 679–688.
- Васильева, Т.Г. Кочеткова, Е.А. // Рос. семейн. врач. – 2007. – Т.11, №2. – С.43–46.
- Лисицин, А.О. [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т.9, №1. – С.116–121.
- Bachrach LK. Ward LM. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N2. – P.400–409.
- Bianchi ML. // *Bone*. – 2007. – Vol.41. – P.486–495.
- Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis / L.Ward et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007, Iss. 4.
- Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta / C.A. Phillips et al. // *Cochrane Database Syst.c Rev.* – 2008, Iss. 4.
- Lietman SA. et al. // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2010. – Vol.22, Iss.4. – P. 508–515.
- Makitie O. // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2013. – P.1–11.
- Marreiros H. et al. // *J. Spinal Cord Med.* – 2012. – Vol.36, N1. – P.9–21.
- Shaw NJ // *Europ. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol.159. – P.533–539.
- Shaw N.J., Bishop N.J. // *Arch. Dis. Child.* – 2005. – Vol.90. – P.494–499.
- Uziel Y. [et al.] // *Pediatr. Rheumatol.* – 2009. – Vol.7, iss.16.
- Ward L.M. [et al.] // *Int. J. Clin. Rheumatol.* – 2009. – Vol.4, N6. – P.657–672.
- Несовершенный остеогенез лечение у детей и взрослых // Медицинские новости. – 2013. – №7. – С.42–48. <https://hrustalnie.ru/nesovershennyj-osteogenez-bisfosfonaty-lechenie/>
- Яхьяева Г. Т. Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва 2016.
- Почкайло А. С., Наумчик И. В., Жерносок В.Ф. и соавт. Метод применения бисфосфонатов в лечении детей с несовершенным остеогенезом // Инструкция по применению. – Минск 2014. – С.7–9.
- Роберт Колеман, Майкл Гнант, Гарет Морган и соавт. Влияние лекарственных средств, модифицирующих костную ткань, на процесс прогрессирования рака и смертность // <http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/115/909/>
- Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:462–68.

APPLICATION OF BISPHOSPHONATES IN DOCTOR'S PRACTICE FROM THE POINT OF VIEW OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

V.V. Shevtsova

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

The review is focused on the use of bisphosphonates in patients with various diseases of the osseous system. The possibilities of using these medicines in adults and in pediatric practice, indications for their use and peculiarities of their dosing from the point of view of evidence-based medicine are being considered.

Key words: bisphosphonates, osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma, osteoclasts, children, imperfect osteogenesis.